

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «Розробка складу і технології капсул з сухим екстрактом
імбиру лікарського»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи ТФПм19 (5,5з)-02
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технологія фармацевтичних препаратів

Микола РАБЕШКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів

к.фарм. н., доцент **Ніна НІКОЛАЙЧУК**

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
біотехнології к.фарм.н., доцент **Ольга КАЛЮЖНАЯ**

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Робота присвячена дослідженням сухого екстракту та розробці препарату на його основі. Проведено вибір методу приготування маси для капсулювання, для визначення основних показників використані фармакопейні методи визначення якості.

Робота викладена на : 42 сторінках, містить 8 таблиць, 15 рисунків, 41 джерел літератури, складається зі: вступу, огляду літератури, вибору методів дослідження, експериментальної частини, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел.

Ключові слова: сухий екстракт, капсули, розчинність,

ANNOTATION

The work is devoted to the research of dry extract and the development of a drug based on it. The method of preparing the mass for encapsulation was selected, pharmacopoeial methods of quality determination were used to determine the main indicators.

The work is presented on: 42 pages, contains 8 tables, 15 figures, 41 sources of literature, consists of: introduction, literature review, selection of research methods, experimental part, general conclusions, list of used literature sources..

Keywords: dry extract, capsules, solubility, solubilizers

ЗМІСТ

	Вступ	5
1	Розділ 1 Огляд літератури	8
1.1	Характеристика сировини – імбир лікарський	8
1.2	Цілющі властивості кореню імбирю та його застосування	9
1.3	Фармакопейні лікарські препарати з сировини	14
1.4	Характеристика лікарської форми - капсули	15
	Висновки до розділу 1	21
2	Об'єкти та методи дослідження	22
2.1	Об'єкти дослідження	22
2.2	Методи досліджень	24
	Висновки до розділу 2	26
3	Розділ 3.....	27
3.1	Вивчення хімічних властивостей АФІ	27
3.2	Дослідження технологічних властивостей АФІ	27
3.3	Вплив солюбілізаторів на розчинність АФІ	29
3.4	Розробка складу і технології капсул імбиру лікарського екстрактом сухим	34
	Висновки до розділу 3	41
	Висновки	42
	Список використаних джерел	43
	Додатки	47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти

БАР – біологічно активні речовини

ГПМЦ – Гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза)

ДФУ – Державна фармакопея України

КНР – Китайська народна республіка

ЛЗ – лікарські засоби

ЛПВШ – Ліпопротеїди високої щільності

ЛФ – лікарська форма

СЕІЛ – сухий екстракт імбиру лікарського

США – Сполучені штати Америки

ВСТУП

Актуальність теми. Нині в медичній практиці важливе місце належить лікарським засобам рослинного походження, так як вони мають широкий спектр біологічної дії, що дозволяє використовувати їх для профілактики і лікування багатьох захворювань.

Незважаючи на те, що галузь фармацевтичної промисловості, нестримно розвивається, в області розробки синтетичних лікарських засобів, пошук перспективних джерел для отримання субстанцій природного походження, і розробка на їх основі нових лікарських препаратів привертає увагу учених у всьому світі. Саме безпека і ефективність роблять препарати рослинного походження значущим сектором сучасного фармацевтичного ринку.

Сучасна концепція розробки лікарських рослинних препаратів полягає в проведенні комплексних заходів, спрямованих на обґрунтування вибору об'єктів дослідження, вивчення сировинної бази, фітохімічного складу, фармакологічної активності і безпеки. Разом з цим розробка технології отримання субстанцій, їх стандартизація і вивчення впливу фармацевтичних чинників є обов'язковими атрибутами фармацевтичної розробки.

Стосовно лікарських форм з субстанціями рослинного походження, серед препаратів, що містять екстракти з рослин, згідно з державним реєстром, значну долю займають зарубіжні виробники.

У зв'язку з вищесказаним розробка ефективної технології отримання лікарських засобів для лікування неврозів у вигляді екстрактів і капсул, а також їх стандартизація є перспективним напрямом вітчизняної фармацевтичної технології.

Великий інтерес представляє сировина - імбир лікарський, який здавна застосовується в народній медицині різних країн і описаний в багатьох зарубіжних фармакопях. Головними компонентами хімічного складу кореневищ імбиру лікарського, що забезпечують його фармакологічну активність, вважаються фено-

льні сполуки - гінгероли і шогаоли. Імбир лікарський застосовують як протизапальний засіб при м'язових болях, остеоартритах, ревматоїдному артриті і запальних захворюваннях суглобів, що є поширеними хронічними захворюваннями, що вимагають тривалої терапії. Сполуки імбиру лікарського, на відміну від багатьох нестероїдних протизапальних засобів, перешкоджають появі виразок в шлунково-кишковому тракті. Таким чином, розробка твердої лікарської форми сухого екстракту імбиру лікарського (СЕІЛ) з є актуальним завданням.

Широко відомою дією біологічно активних речовин імбиру лікарського являється протиблювотний ефект. Імбир використовують при нудоті в післяопераційний період, в перші місяці вагітності, при «морській хворобі» і хіміотерапії. У зв'язку з цим представляє інтерес розробка капсул - лікарської форми СЕІЛ з негайним вивільненням для швидкого купірування нападів нудоти.

Мета дослідження проаналізувати лікарські засоби, дієтичні добавки до їжі до складу яких входить сировина імбірю та їх форми, що представлені на ринку України, склад екстракту з кореня імбірю та його фармакологічну дію для встановлення доцільності розробки складу та форми препарату на його основі.

Задачі дослідження. Вивчити наукові публікації з питань:

- актуальності застосування і методам стандартизації імбиру лікарського і його препаратів в медичній практиці;
- асортименту і властивостям перспективних допоміжних речовин для твердих пероральних лікарських форм з поліпшеними характеристиками вивільнення;
- вивчити фізико-хімічні і фармако-технологічні характеристики сухим екстрактом імбиру лікарського;
- обґрунтувати склад і розробити технологію отримання капсул з сухим екстрактом імбиру лікарського.

Об'єкт дослідження. Об'єктом дослідження є рослинна сировина – сухий екстракт імбиру лікарського та допоміжні речовини, що застосовуються у виробництві твердих лікарських форм.

Предмет дослідження. Предметом наших досліджень є дослідження доцільності розробки складу та технології капсул з сухим екстрактом імбиру лікарського.

Методи дослідження. У роботі використані методи фармакопейного аналізу, включені в Державну Фармакопею України. При проведенні дослідження використані:

- фармако-технологічні методи: визначення технологічних характеристик порошкоподібних матеріалів, контроль якості твердих лікарських форм.

Практичне значення отриманих результатів (за наявності) - дослідження, орієнтовані на виробництво активних фармацевтичних інгредієнтів або готової продукції, та визначення їх технологічних параметрів;

Елементи наукових досліджень (за наявності) – досліджено умови капсулювання сухого екстракту імбиру лікарського, що дасть змогу розробляти нові лікарські засоби та функціональні харчові добавки.

Апробація результатів дослідження і публікації (за наявності) участь у конференції з доповіддю на I науково-практичній конференції «Фармінновації: від освітнього процесу до наукових досягнень» (03-04 грудня 2024 р.) Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Кафедра фармації.

Участь у конференції з доповіддю та тези на конференції « V Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», 10-11 грудня 2024 рік, м. Харків

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури та доповнень. Зміст роботи викладено на 42 сторінках основного тексту і містить 8 таблиць і 15 рисунків.

РОЗДІЛ 1

1.1. Характеристика сировини – імбир лікарський

Імбир (*zingiber officinale*) – належить до сімейства Імбирні (*Zingiberaceae*), і росте в багатьох тропічних та сонячних регіонах планети, особливо в Індії, Китаї, Непалі). надземну частину рослини складають ланцетове листя, зовні схожий на очерет, стебло висотою близько одного метра, квіти жовтого коблру з червоною губою і плодами з нечисленним чорним насінням. Цінність рослини в корені або як його ще називають кореневищі. М'якуш кореневища жовтого кольору що містить поживні речовини. [21]

Він є першою східною спецією, що завезли на територію Європи: у 9-го му столітті відомий у Франції, у 10-му – в Англії.

У Древній Індії імбир використовувався не тільки як спеції, але і як ліки-ам, тому він посідав важливе місце в древніх текстах Аюрведи.

У «Каноні лікарської науки» (близько 1023 р.) персидська вчена Авіценна описує імбир як засіб для покращення травлення, пам'яті, відходження мокротиння, збільшення потенції і чоловічого сім'я.

Після завезення в Європу, його використовували в якості прянощів і ліків. одним з основних засобів для профілактики чуми вважався саме імбир.

З давніх-давен кореневище використовують в їжу як прикраса для страв, а також через репутацію афродизіаку для чоловіків. Однак сучасна наука не підтверджує таку якість рослини. Але за рахунок енергетичних властивостей може впливати на сексуальність.

В древніх трактатах з медицини імбир описаний як тонізуючий, жарознижувальний та очищуючий засіб. Сьогодні він застосовується в усьому світі для лікування грипозних інфекцій, кишкових захворювань, та відновлення сил після хвороби. [12,15,19]

Смакові та лікувальні якості застосовують у фармації та кулінарії понад п'ять тисячоліть для вирішення проблем із травленням, втомою та м'язовими болями, застудою.

1.2. Цілющі властивості кореню імбиру та його застосування

Імбир – це не просто ароматна пряність, а справжній скарб природи, який здавна використовується в народній медицині багатьох народів. Його корінь багатий на ефірні олії, гінгерол, що надає йому гострого смаку та цілющих властивостей.

Імбир має цілий ряд лікувальних властивостей :

Протизапальні властивості: Імбир ефективно знімає запалення, що робить його корисним при артриті, болях у м'язах та інших запальних процесах.

Зміцнення імунітету: Регулярне вживання імбиру допомагає зміцнити імунну систему та захистити організм від вірусів та бактерій.

Покращення травлення: Імбир стимулює вироблення шлункового соку, покращує перистальтику кишечника та допомагає при нудоті, метеоризмі та інших розладах травлення.

Імбир відіграє велику роль в процесі травлення, використовується для:

Зниження рівня холестерину: Імбир сприяє зниженню рівня шкідливого холестерину в крові, що допомагає запобігти серцево-судинним захворюванням.

Боротьба з вільними радикалами: Антиоксиданти, що містяться в імбирі, захищають клітини від пошкодження вільними радикалами, уповільнюючи процеси старіння.

Знеболювальна дія: Імбир має природну знеболювальну дію, тому його часто використовують для зменшення болю при головному болю, менструальних спазмах та зубному болі.

Протигрибкові та антибактеріальні властивості: Імбир ефективний проти багатьох видів грибків та бактерій.

Імбир можна додавати в різноманітні страви, напої та чаї. Ось кілька популярних способів використання імбиру:

Чай з імбиром: Гарячий чай з імбиром – це класичний засіб від застуди та грипу. Для його приготування достатньо натерти свіжий корінь імбиру та залити його окропом. Можна додати мед і лимон за смаком.



Чай з імбиром

- Імбир в кулінарії: Імбир додають у суші, каррі, маринади для м'яса та риби, а також у випічку.
- Імбирні ванни: Додавання кількох крапель ефірної олії імбиру у ванну допомагає розслабитися і зняти м'язову напругу.
- Імбирний компрес: Компрес з тертого імбиру можна прикладати до хворих суглобів для зменшення болю та запалення.

Незважаючи на велику кількість корисних властивостей, імбир має деякі протипоказання. Його не рекомендується вживати при:

- Виразці шлунка та дванадцятипалої кишки;
- Гострих захворюваннях печінки та нирок;
- Підвищеній температурі;
- Вагітності та лактації (без консультації лікаря).

Перед використанням імбиру в лікувальних цілях обов'язково проконсультуйтеся з лікарем.

Важливо пам'ятати, що імбир – це не панацея від усіх хвороб. Його слід використовувати як додатковий засіб до основного лікування.

Всі ці цілющі властивості завдяки Хімічному складу кореня імбиру: Скарбниці корисних речовин.

Імбир, крім свого пікантного смаку та аромату, є справжнім джерелом цінних для здоров'я речовин. Його корінь містить унікальну комбінацію сполук, які надають йому цілющі властивості.

Основні компоненти кореня імбиру:

- **Гінгерол:** Це основна біологічно активна речовина, що надає імбиру його характерний гострий смак та протизапальні властивості. Гінгерол також має антиоксидантні властивості, допомагаючи захищати клітини від пошкоджень.

- **Шогаол:** Це сполука, що утворюється з гінгеролу під час сушіння або обробки імбиру. Шогаол має більш сильні протизапальні властивості, ніж гінгерол.

Ефірні олії: Імбир містить різноманітні ефірні олії, такі як цинеол, камфен і бісаболен. Вони надають імбиру характерний аромат і мають антисептичні, протигрибкові та муколітичні властивості.

- **Фітостероли:** Ці сполуки сприяють зниженню рівня холестерину в крові та мають протипухлинну дію.

- **Вітаміни та мінерали:** Корінь імбиру багатий на вітаміни С, В6, В1, В2, а також мінерали, такі як магній, калій, залізо і цинк.

Крім основних компонентів, імбир містить також інші біологічно активні речовини, такі як:

Фенольні сполуки: Мають антиоксидантні та протизапальні властивості.

Амінокислоти: Необхідні для побудови білків і нормального функціонування організму.

Мікроелементи: Беруть участь у багатьох біохімічних процесах.

Завдяки такому багатому хімічному складу, імбир має широкий спектр корисних властивостей:

Протизапальні: Гінгерол і шогаол ефективно зменшують запалення в організмі.

Антиоксидантні: Захищають клітини від пошкоджень вільними радикалами.

Знеболювальні: Допомагають зняти біль при різних захворюваннях.

Протимікробні: Боротьба з бактеріями, вірусами і грибами.

Покращують травлення: Стимулюють вироблення шлункового соку, покращують перистальтику кишечника.

Знижують рівень холестерину: Сприяють здоров'ю серцево-судинної сис-

теми.

Хімічний склад кореня імбиру робить його унікальним продуктом з широким спектром корисних властивостей. Регулярне вживання імбиру в їжу може сприяти зміцненню здоров'я та попередженню багатьох захворювань.

Імбир, відомий своєю гостротою та ароматом, вже давно використовується не лише як пряність, а й як цінний компонент у медицині та фармації. Його багатий хімічний склад, особливо високий вміст гінгеролу та інших біологічно активних речовин, надає йому широкого спектру лікувальних властивостей.

Використання імбиру в лікувальних цілях має давню історію. Його згадують у стародавніх китайських, індійських та арабських медичних трактатах. Імбир використовували для лікування різних захворювань, від розладів травлення до запальних процесів.

Протизапальні властивості: Гінгерол та інші сполуки імбиру ефективно зменшують запалення, що робить його корисним при артриті, болях у м'язах та інших запальних процесах.

Знеболювальні властивості: Імбир може зменшувати біль, особливо при головному болю, менструальних спазмах та м'язових болях.

Протиблювотні властивості: Імбир широко використовується для полегшення нудоти та блювання, особливо при вагітності, хіміотерапії та морській хворобі.

Імбир проти нудоти

Покращення травлення: Імбир стимулює вироблення шлункового соку, покращує перистальтику кишечника та допомагає при метеоризмі та диспепсії.

Імуностимулюючі властивості: Імбир допомагає зміцнити імунітет та захистити організм від інфекцій.

Антиоксидантні властивості: Захищає клітини від пошкодження вільними радикалами, уповільнюючи процеси старіння.

Протигрибкові та антибактеріальні властивості: Ефективний проти багатьох видів грибків та бактерій.

Сьогодні імбир використовується як компонент багатьох лікарських пре-

паратів та харчових добавок. Його додають до:

Препаратів для лікування розладів травлення: Імбир є одним з основних компонентів багатьох препаратів для лікування нудоти, блювання, метеоризму та інших розладів травлення.

Протизапальних препаратів: Імбир використовується як додатковий компонент при лікуванні артриту, ревматизму та інших запальних захворювань.

Імуностимуляторів: Імбир додають до препаратів для зміцнення імунітету.

Косметичних засобів: Екстракти імбиру додають до шампунів, кремів та інших косметичних засобів завдяки їх антиоксидантним та протизапальним властивостям.

Імбир можна вживати в різних формах:

Свіжий корінь: Найбільш поширена форма, яку можна додавати в страви, чаї та напої.

Сушений корінь: Використовується для приготування порошків, чаїв та як пряність.

Масло: Ефірна олія імбиру використовується в ароматерапії та як добавка до косметичних засобів.

Капсули та таблетки: Містять екстракт або порошок імбиру.

1.3. Фармакопейні лікарські препарати з сировини

Імбир, як одна з найдавніших і найпоширеніших лікарських рослин, міцно закріпився в офіційній фармакології. Його лікувальні властивості визнані багатьма фармакопеями світу, що є своєрідним "паспортом якості" для лікарських засобів.

Доведена ефективність: Чисельні наукові дослідження підтвердили протизапальні, знеболювальні, протиблювотні та інші корисні властивості імбиру.

Безпека при правильному застосуванні: Тисячолітня історія використання імбиру як лікарського засобу свідчить про його відносну безпеку.

- Популярність: Імбир є одним з найпопулярніших натуральних засо-

бів для лікування різних захворювань, що обумовлює попит на препарати на його основі.

Імбир можна знайти в багатьох національних фармакопеях, таких як:

Європейська фармакопея (European Pharmacopoeia): Один з найавторитетніших фармакопейних документів у світі, який встановлює стандарти якості для лікарських засобів в Європі.

Американська фармакопея (United States Pharmacopoeia): Офіційний фармакопейний документ США, який встановлює стандарти якості для лікарських засобів у цій країні.

Британська фармакопея (British Pharmacopoeia): Фармакопейний документ Великобританії, який встановлює стандарти якості для лікарських засобів у цій країні.

Китайська фармакопея: Одна з найдавніших фармакопей у світі, яка описує використання імбиру в традиційній китайській медицині.

Індійська фармакопея: Описує використання імбиру в аюрведичній медицині.

У фармакопеях описані різні форми імбиру:

Корінь імбиру: Описані вимоги до якості свіжого та сухого кореня імбиру, методи його аналізу.

Екстракти імбиру: Описані різні способи отримання екстрактів імбиру (спиртовий, водний) та їх стандартизація за вмістом біологічно активних речовин.

Препарати на основі імбиру: Описані різні лікарські форми, що містять імбир: таблетки, капсули, сиропи, мазі.

Фармакопеї встановлюють строгі вимоги до якості імбиру та препаратів на його основі:

Вміст біологічно активних речовин: Зокрема, гінгеролу та шогоолу. Фізико-хімічні характеристики: Вологість, зольність, екстрактивні речовини.

Домішки: Вміст важких металів, пестицидів та інших шкідливих домішок..
Мікробіологічна чистота: Відсутність патогенних мікроорганізмів.

Імбир, цей яскравий і ароматний корінь, давно перестав бути лише кулінарною добавкою. Його цілющі властивості настільки широко визнані, що сьогодні імбир можна знайти у складі багатьох фармакопейних препаратів.

Багатий хімічний склад: Гінгерол, шогоол, ефірні олії та інші біологічно активні речовини надають імбиру протизапальні, знеболювальні, протиблювотні та інші корисні властивості.

Довга історія використання: Імбир використовувався в медицині тисячі років, що підтверджує його ефективність та безпеку.

Широкий спектр дії: Імбир допомагає при різних захворюваннях, від розладів травлення до запальних процесів.

Сьогодні фармацевтична промисловість пропонує широкий асортимент препаратів на основі імбиру. Найчастіше його включають до складу:

- Препаратів для лікування розладів травлення: Імбир допомагає при нудоті, блюванні, метеоризмі та диспепсії. Його часто включають до складу комплексних препаратів для лікування шлунково-кишкових захворювань.

Препарати для лікування розладів травлення з імбиром

Протизапальних препаратів: Імбир ефективний при лікуванні артриту, ревматизму та інших запальних захворювань. Його часто використовують у комбінації з іншими протизапальними засобами.

Імуностимуляторів: Імбир допомагає зміцнити імунітет та захистити організм від інфекцій. Його включають до складу вітамінних комплексів та імуномодуляторів.

Препаратів для лікування застуди та грипу: Імбир допомагає знизити температуру, полегшити головний біль та інші симптоми застуди. Його часто включають до складу сиропів від кашлю та засобів для лікування ГРВІ.

Косметичних засобів: Екстракти імбиру додають до шампунів, кремів та інших косметичних засобів завдяки їх антиоксидантним та протизапальним властивостям.

При виборі препарату з імбиром необхідно звернути увагу на:

Склад препарату: Переконайтеся, що імбир входить до складу препарату як

один з основних компонентів.

Показання до застосування: Оберіть препарат, який відповідає вашим симптомам.

Протипоказання: Перед застосуванням будь-якого препарату обов'язково ознайомтеся з протипоказаннями.

Форма випуску: Препарати з імбиром можуть бути у вигляді капсул, таблеток, сиропів, мазей та інших форм. Оберіть ту форму, яка вам найбільше підходить.

Важливо: Перед застосуванням будь-яких лікарських препаратів, у тому числі і на основі імбиру, обов'язково проконсультуйтеся з лікарем.

Переваги використання фармакопейних препаратів з імбиром:

Стандартизована дозування: Це дозволяє точно дозувати активні речовини та досягти бажаного терапевтичного ефекту.

Висока якість: Фармакопейні препарати виробляються відповідно до суворих стандартів якості.

Зручність застосування: Препарати у формі капсул або таблеток зручні у використанні.

Включення імбиру до фармакопей свідчить про його важливе місце в сучасній медицині. Фармакопеї забезпечують високу якість і безпеку препаратів на основі імбиру, що дозволяє використовувати їх для лікування різних захворювань.

Фармакопейні препарати з імбиром є ефективним і безпечним засобом для лікування різних захворювань. Однак, перед їх застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем. Імбир – це дар природи, який може значно покращити ваше здоров'я.

1.4. Характеристика лікарської форми - капсули

ДФУ визначає капсули як дозовану лікарську форму, що містить одно або декілька діючих речовин різної консистенції, з допоміжними або без них речовин, поміщених в м'яку або тверду оболонку. [20]

Капсули є наступною після таблеток по розповсюдженості лікарською формою перорального застосування. Капсули є однією з найпопулярніших лікарських форм завдяки своїм численним перевагам. Вони дозволяють зручно та ефективно дозувати ліки, маскувати неприємний смак та запах активних речовин, а також забезпечують захист шлунково-кишкового тракту.

Основні переваги капсул:

Точне дозування: Капсули містять чітко визначену кількість активної речовини, що дозволяє точно дозувати препарат і досягати бажаного терапевтичного ефекту.

Маскування смаку та запаху: Активні речовини в капсулі мають оболонку, яка захищає слизову оболонку ротової порожнини від контакту з речовинами, що мають неприємний смак або запах.

Захист шлунково-кишкового тракту: Оболонка капсули захищає шлунок від подразнення активними речовинами, які можуть викликати печію або інші дискомфортні відчуття.

Зручність застосування: Капсули мають невеликий розмір і гладку поверхню, що полегшує їх проковтування.

Швидке вивільнення активної речовини: Деякі типи капсул забезпечують швидке вивільнення активної речовини, що дозволяє досягти швидкого терапевтичного ефекту.

Пролонговане вивільнення: Інші типи капсул забезпечують пролонговане вивільнення активної речовини, що дозволяє рівномірно підтримувати її концентрацію в крові протягом тривалого часу.

Можливість комбінування різних речовин: В одну капсулу можна помістити кілька різних активних речовин, що дозволяє створювати комбіновані препарати.

Стійкість до впливу зовнішніх факторів: Капсули добре захищають активні речовини від впливу світла, вологи та кисню.

Недоліки капсул:

Вища вартість: Капсули, як правило, дорожчі за таблетки.

Можливість пошкодження оболонки: Капсули можуть пошкодитися при неправильному зберіганні або транспортуванні.

Різновиди капсул:

Желатинові капсули: Найбільш поширений тип капсул, виготовлений з желатину.

Вегетаріанські капсули: Виготовлені з рослинних матеріалів (наприклад, гіпромелози), підходять для вегетаріанців та людей з алергією на желатин.

Капсули з модифікованим вивільненням: Забезпечують швидке або пролонговане вивільнення активної речовини.

Капсули використовуються для дозування широкого спектру лікарських засобів, включаючи:

Вітаміни та мінерали

Ліки для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту

Серцево-судинні препарати

Протизапальні препарати

Антибіотики

Імуномодулятори

Капсули є зручною та ефективною лікарською формою, яка має ряд переваг перед іншими формами дозування. Завдяки своїм властивостям, капсули широко використовуються в сучасній фармації.

Капсули можна класифікувати за різними критеріями:

За матеріалом оболонки:

Желатинові капсули: Найпоширеніший тип капсул, виготовлених з желатину. Вони можуть бути твердими або м'якими.

Тверді желатинові капсули: Складаються з двох частин (корпуса та кришечки), які склеюються між собою після заповнення вмістом.



Рис. 1.1. Тверді желатинові капсули

a — STANDARD; *б* — SNAP-FIT™; *в* — CONI-SNAP™; *г* — CONI-SNAP™ (із додатковими чотирма ямочками); *г* — CONI-SNAP SUPRO™

М'які желатинові капсули: Мають однорідну оболонку і зазвичай мають овальну або еліптичну форму.

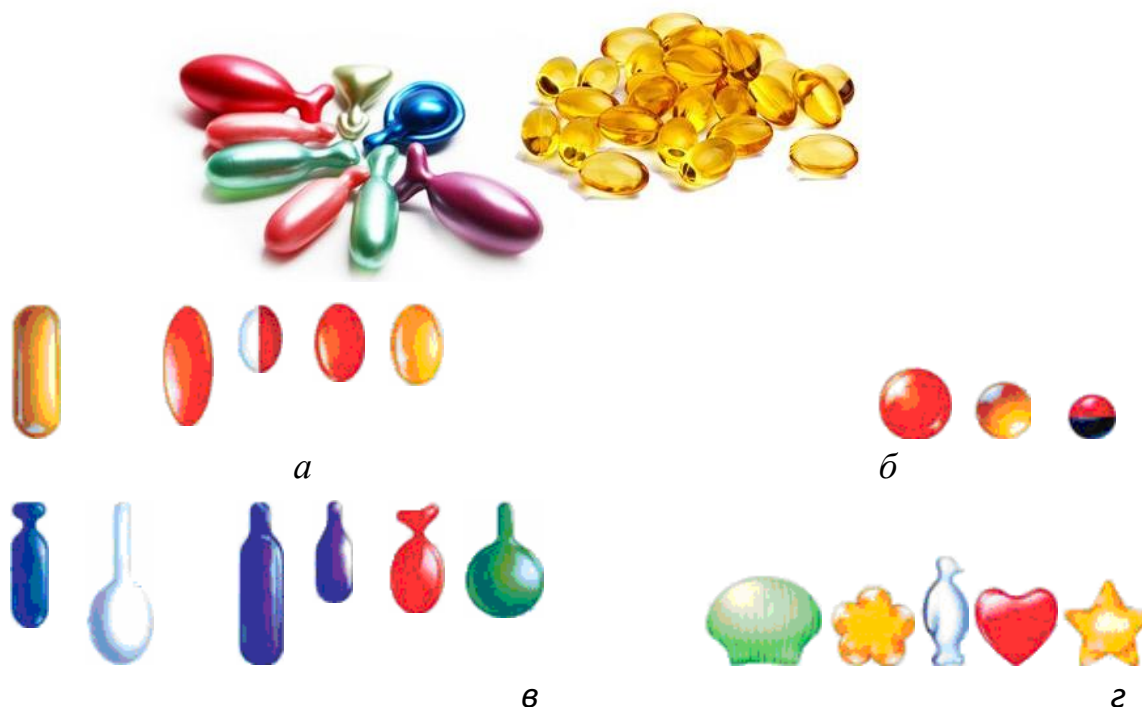


Рис. 1.2 М'які желатинові капсули

a — циліндричні та овальні; *б* — сферичні; *в* — тубатини; *г* — спеціального призначення

Вегетаріанські капсули: Виготовлені з рослинних матеріалів (наприклад, гіпромелози), підходять для вегетаріанців та людей з алергією на желатин.

За способом вивільнення активної речовини:

Капсули з негайним вивільненням: Активна речовина вивільняється відразу після потрапляння в шлунково-кишковий тракт.

Капсули з модифікованим вивільненням: Забезпечують пролонговане або затримку вивільнення активної речовини.

Капсули з пролонгованим вивільненням: Активна речовина вивільняється поступово протягом тривалого часу.

Капсули з затримкою вивільнення: Активна речовина вивільняється лише в певній ділянці шлунково-кишкового тракту (наприклад, у кишечнику).

За місцем застосування:

Пероральні капсули: Призначаються для прийому всередину.

Ректальні капсули: Вводяться в пряму кишку.

Вагінальні капсули: Вводяться у піхву.

За розміром:

Розмір капсул варіюється залежно від кількості та виду вмісту.

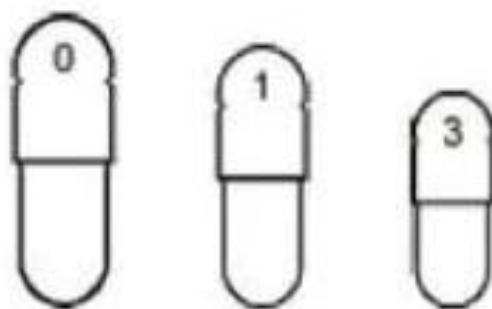
Розмір капсули є важливим фактором, який впливає на її місткість, зручність ковтання та зовнішній вигляд. Існує широкий спектр розмірів капсул, кожен з яких призначений для певних цілей.

Місткість: Більші капсули можуть вмістити більшу кількість активної речовини або допоміжних компонентів.

Зручність ковтання: Менші капсули, як правило, легше проковтнути.

Зовнішній вигляд: Розмір капсули впливає на її естетичний вигляд та загальне враження про препарат.

Існують різні системи класифікації розмірів капсул, але найпоширенішою є система, яка використовує номери від 000 до 5. Найбільші капсули мають номер 000, а найменші - 5.



Кожен номер відповідає певним параметрам:

Довжина: Довжина капсули визначає її загальний розмір.

Діаметр: Діаметр капсули впливає на її ширину та місткість.

Об'єм: Об'єм капсули визначає кількість речовини, яку вона може вмістити.

Таблиця розмірів капсул

Номер капсули	Довжина (мм)	Діаметр (мм)	Об'єм (мл)
000	23,1	8,19	0,95
00	21,6	7,27	0,68
0	19,4	6,54	0,50
1	18,1	6,07	0,38
2	15,9	5,49	0,29
3	14,4	4,98	0,20
4	11,1	4,68	0,13
5	-	-	-

Примітка: Ці значення є приблизними і можуть незначно відрізнятися залежно від виробника.

До 80-х років XX століття в тверді капсули дозували в основному порошки і гранули, в XXI столітті тверді капсули наповнюються і іншими лікарськими формами (рис.1.3) : таблетками, капсулами менших розмірів, мікрокапсулами, пеллетами, ліпофільними в'язкими рідинами, пастами [33].

Рис. 1.3 Можливі варіанти наповнення капсул

a — порошок; *б* — гранули; *в* — мікродраже; *г* — мікрокапсули з рідким або газоподібним ядром; *г* — комбінація мікрокапсул; *д* — паста; *е* — таблетки; *е* — комбінація порошку і таблетки; *ж* — комбінація порошку і мікрокапсул; *з* — комбінація мікрокапсул і таблетки; *и* — комбінація мікрокапсул і желатинової капсули; *і* — комбінація мікрокапсул, порошку і желатинової капсули

Висновки до розділу 1

1. Аналізуючи наукові публікації можна зробити висновок, що імбир лікарський має широкий спектр фармакологічної дії за рахунок змісту різних груп БАР. Основними діючими речовинами імбиру лікарського являються гінгероли, шогоаолі і ефірна олія, до складу якої входять сесквитерпени (зінгіберени, куркумени). Доведено виражену протиблювотну дію імбиру. Крім того, проявляє протизапальну і знеболюючу дію, нарівні з нестероїдними протизапальними препаратами за відсутності ульцерогенного ефекту і вираженою гепатопротекторною дією.

Показані достоїнства лікарської форми «капсули» в якості ЛФ для швидкої доставки ЛР.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

Об'єктом дослідження є стандартизований сухий екстракт імбиру лікарського з 5% вмістом гінгеролів виробництва Німеччини.

Субстанція CELL це порошок світло-коричневого кольору з вираженим характерним запахом і гострим специфічним смаком.

При проведенні ситового аналізу визначили розмір часток : частинки, що проходять через сито з діаметром отворів 0,84 мм (20 меш), - не менше 100% і часток, що проходять через сито з діаметром отворів 0,42 мм (40 меш), - не менше 75%;

Насипна щільність становить - не менше 0,4 г/мл;

Вода очищена – широко використовується як розчинник та зв'язуюча речовина при грануляції. Якість повинна відповідати нормам якості викладеним в ДФУ.

Спирт етиловий – як розчинник та зв'язувальна речовина використовується у виробництві твердих лікарських форм. Етанол можна віднести до неводних розчинників з певною умовністю, оскільки використовується не абсолютний етанол, а водно-спиртові розчини різної концентрації.

Ізопропіловий спирт є безбарвною рідиною, і його розчинні властивості допомагають видалити важкі та жирні плями. Ізопропанол є чудовим сольвентом для ефірних олій, алкалоїдів, синтетичних смол та інших реагентів. За частиною розчинності його використання в деяких випадках навіть ефективніше, ніж застосування для цих же цілей етанолу.

SOLUTAB® - Кроскармелоза являється супердезінтегрантом, який забезпечує ефективну дезінтеграцію при низькому рівні вологості. Доступні три класи, які допоможуть вам оптимізувати вибір продукту. В процесі обробки вологого і сухого гранулювання або безпосереднього подрібнення часточки мають бути

гладкими. SOLUTAB® - ця речовина, що містить карбоксиметилцелюлозу. Її можна застосовувати в різних пероральних лікарських формах, а також в нутрицевтиках в якості додаткової рецептури, включаючи таблетки, таблетки, які диспергують в ротовій порожнині, тверді капсули.

LYCATAB® C Частково прежелатинізований крохмаль використовується в якості наповнювача для желатинових капсул і наповнювача/ зв'язуючої, дезінтегруючої речовини для прямого пресування.

Kollidon 25 Усі розчинні марки Kollidon® постачаються у вигляді майже білого сипучого порошку. Вони мають слабкий характерний запах і практично безвкусні. Завдяки розчинності у воді та багатьох органічних розчинниках, високо зв'язуючу здатність і здатність до комплексоутворення розчинний полівінілпіролідон займає особливе положення серед синтетичних колоїдів. Продукція *Kollidon* це розчинні і нерозчинні сорти полівінілпіролідону (ПВП) з різною молекулярною масою і розміром часток. Використовується в якості сухих зв'язуючих, плівкоутворювачів, стабілізаторів

Soluplus - білі або жовтуваті гарнули із слабким характерним запахом. Матричний полімер, що складається з поліетиленгліколю 6000, вінілкапролактаму і вінілацетату. Він забезпечує нові рівні розчинності і біодоступності для погано розчинних активних інгредієнтів. Розроблений спеціально для твердих розчинів, *Soluplus®* унікальний у багатьох відношеннях. Завдяки своїй високій плинності і чудовій екструдованості *Soluplus®* демонструє чудову продуктивність при формуванні твердих розчинів, особливо в процесах екструзії гарячого розплаву. Цей твердий розчин робить активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) доступним в розчиненому стані, що призводить до поліпшеної біодоступності після попадання в організм.

Kolliphor® P 188 - це полуксамер, який має широкий спектр функціональних застосувань. Для лікарських форм з миттєвим і модифікованим вивільненням *Kolliphor® P 188* може діяти як стабілізатор в пероральних суспензіях. У складах, які включають погано розчинні активні речовини, *Kolliphor® P 188* може покращувати розчинність, абсорбцію і біодоступність. Відповідні лікарські

форми потім можуть бути оброблені шляхом плавлення або грануляції. Kolliphor[®] Р 188 служить в якості пластифікатора, солюбілізатора і емульгатора, підтримуючи як тверді, так і рідкі дисперсії, а також емульсії і мікроемульсії.

Kolliphor[®] Р 188 може використовуватися як емульгатор і солюбілізатор, як диспергуючий і змочуючий агент для твердих дисперсій, а також для поліпшення розчинності, абсорбції і біодоступності погано розчинних активних речовин. Як підсилювач розчинення, змочуючий агент він особливо підходить для вологої грануляції.

Syloid 244 FP Матеріал є синтетичним аморфним діоксидом кремнію, що виглядає як біла вільно текуча речовина пудрової структури. Це справжній багатоцільовий наповнювач. Він забезпечує захист від вологи і протиприлипальні властивості, діє як глідант і може використовуватися в якості суспендуючого засобу в покриттях таблеток. Це силікагель з великим об'ємом пор, з великою внутрішньою площею поверхні і сильною спорідненістю до вологи і рідин на органічній основі.

Капсули желатинові № 0 виробництв CAPSUGEL, США.

2.2 Методи досліджень

Відповідно до вимог Державної фармакопеї України сухі екстракти контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, важкі метали і вміст органічних розчинників, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Сухі екстракти стандартизують за вмістом діючих речовин, вологи (не більше 5%).

Контроль якості твердих капсул здійснюють за наступними технологічними параметрами: візуальний контроль, визначення середньої маси капсул, визначення середньої маси вмісту капсул, визначення розчинності і розпадання, згідно з вимогами ДФУ.

2.2.1.1. Метод оптичної мікроскопії.

Характер та розмір поверхні часток порошку визначають за допомогою мікроскопа оснащеного мікрометричною сіткою або окуляром = мікрометром при

збільшенні в 400 разів.

На поверхню предметного скла поміщають подрібнений порошок, потім поворотом на 180° його струшують при легкому постукуванні по склу.

Вимірюють розміри найбільшої і найменшої часток.

Розчинність субстанції сухого екстракту імбиру вивчали відповідно до вимог статті «Власне розчинність» ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.29.

Визначення фракційного складу порошоків і гранул проводили відповідно до методики наведеної в статті «Ситовий аналіз» ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.12. на установці для ситового аналізу ERWEKA PSS, Німеччина.

Визначення насипної щільності порошоків і гранул проводили відповідно до вимог статті ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.16 на тестері для визначення насипної щільності фірми Erweka GmbH, Німеччина.

Визначення сипучості і кута природного укосу порошоків і гранул здійснювали відповідно до «Плинність» ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.36. на тестері сипучості ERWEKA GTB, Німеччина.

Визначення вологовмісту. Вологовміст визначали за допомогою лабораторного аналізатора вологи Sartorius MA-150. Температура висушування - 105°C .

Однорідність маси капсул визначали відповідно до вимог ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.5. «Однорідність маси дозованих лікарських форм» з використанням електронних вагів.

Розпадання капсул. Визначення проводили відповідно до статті ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.1. на приладі типу кошик, що коливається, фірми Erweka GmbH, Німеччина. В якості середовища використовували воду очищену, при температурі середовища $37\pm 2^\circ\text{C}$.

Розчинення. 2.9.3 «Розчинення для твердих дозованих лікарських форм») Вивільнення діючих речовин з розроблених капсул проводили на приладі, кошик, що обертається фірми Erweka GmbH, Німеччина. В якості середовища розчинення використовували 0,1N розчин хлористоводневої кислоти, температура $37\pm 0,5$. При проведенні тесту «Розчинення» для капсул час складає 45 хвилин.

Вивільнення фенольних сполук оцінювали ДФУ 2.0. Т1. п. 2.2.25 методом

прямої спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектру при довжині хвилі 280 нм (см Спектрофотометрія в ультрафіолетовій області спектру.)

Висновки до розділу 2.

1. Під час проведення досліджень були використані матеріали, що відповідають вимогам чинних нині нормативних документів.

2. Для аналізу були використані фізико-хімічні та технологічні методи дослідження твердих лікарських форм. Проведена усебічна оцінка напівпродуктів і готових ЛФ відповідно до діючих вимог нормативної документації.

РОЗДІЛ 3.

3.1. Вивчення хімічних властивостей АФІ

Об'єкт дослідження - екстракт імбиру лікарського сухий виробництва Німеччини.

Сухі екстракти володіють поганою розчинністю і змочуваністю і високою гігроскопічністю, що впливає на процес вивільнення БАР з лікарських форм та технологію одержання лікарських форм на їх основі, тому на першому етапі нами було вивчено розчинність сухого екстракту імбиру лікарського. Дослідження проводили відповідно методикам Європейської фармакопеї [25] та Державної фармакопеї України [19].

Таблиця 3.1.

Розчинність субстанції імбиру екстракту сухого

Використовуваний розчинник	Розчинність
Вода очищена	Малорозчинний
Етиловий спирт 40%	Майже нерозчинний
Етиловий спирт 70%	Мало розчинний
Етиловий спирт 95%	Мало розчинний
Ізопропіловий спирт	Мало розчинний
Ізопропіловий спирт 40%	Мало розчинний
Розчин кислоти хлористоводневої рН 1,0	Мало розчинний
Фосфатний буферний розчин рН 7,5	Практично нерозчинний

3.2. Дослідження технологічних характеристик сухого екстракту імбиру лікарського

Фармако-технологічні характеристики АФІ мають вирішальне значення на вибір технології одержання та вид твердої лікарської форми.

Сухий екстракт імбиру лікарського представляє собою дрібний аморфний легкий порошок [21], що пилить. Зовнішній вигляд АФІ – сухий екстракт імбиру лікарського представлений на рисунку 3.1.



Рис. 3.1. Зовнішній вигляд субстанції сухого екстракту імбиру.

Оцінку форми і розміру часток порошку, проводили методом оптичної мікроскопії. [18, 19]. На рисунку 3.2. представлена фотографія часток, зроблена при збільшенні в 400 разів.

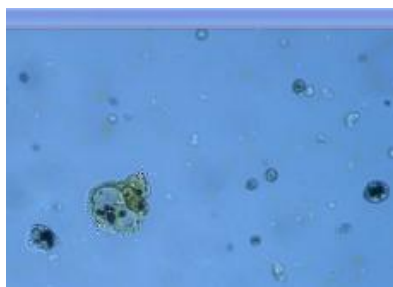


Рис. 3.2. Фотографія часток субстанції сухого екстракту імбиру.

Сухий екстракт імбиру є окремими частками і агрегатами - рівносторонніми, об'ємними, сферичними аморфної структури, розміром в діапазоні 4,71 - 142 мкм [10]. Виходячи з цього можна зробити висновок, про незадовільні технологічні характеристики субстанції, що було підтверджено подальшими дослідженнями. Результати визначення фармако-технологічних властивостей представлені в таблиці 3.2.

З таблиці 3.2 видно що екстракт імбиру, має погану сипучість, що ймовірно пов'язане з високою ступінбб злипання часток, кут природного укосу екстракту склав $62,0^\circ$. Оцінити сипучість порошку за швидкістю витікання з воронки не представляється можливим із-за зависання порошків у воронці тестера. Насипна щільність екстракту до ущільнення склала $0,36 \text{ г/см}^3$, після ущільнення - $0,43 \text{ г/см}^3$. Коефіцієнт стискування екстракту рівний 2,7, спресовуваність - $0,058 \text{ г/мм}$. Кут змочування складає 40° , що говорить про те, що можливо використо-

увати воду очищену як зволожуючого агента, оскільки субстанція змочується цим розчинником. [26].

Таблиця 3.2

Фармако-технологічні характеристики властивостей субстанції

Показник, що визначається	Результат дослідження
Зовнішній вигляд	Дрібний аморфний порошок
Вологовміст, %	4,49±2,4%
Сипучість	погана
Кут природного укосу, ⁰	62±3,0%
Насипна щільність до усадки, г/см ³	0,36±2,3%
Насипна щільність після усадки, г/см ³	0,43±2,0%
Коефіцієнт стискування	2,7
Пресуємість, г/мм	0,058
Коефіцієнт Hausner	1,19
Індекс Carr, %	16,28

Так як субстанція сухого екстракту має погану плинність доцільно для розробки ТЛФ на його основі додавання допоміжних речовин, що покращують технологічні властивості порошкової маси, і використання методу гранулювання.

3.3. Вивчення застосування солюбілізаторів для підвищення розчинності сухого екстракту імбиру

Сухий екстракт імбиру має низьку розчинність у воді, що обмежує його біодоступність. Головні активні компоненти, такі як гінгероли і шогооли, є гідрофобними, що ускладнює їх розчинення у фізіологічних умовах. Використання солюбілізаторів може поліпшити розчинність і, як наслідок, підвищити ефективність екстракту у фармацевтичних, харчових і косметичних продуктах.

Солюбілізатори – це речовини, які здатні збільшувати розчинність малорозчинних або нерозчинних сполук у певних розчинниках. У контексті сухого екстракту, солюбілізатори дозволяють перетворити важкорозчинні компоненти екстракту в більш доступну для організму форму, що покращує їх біодоступність.

Солюбілізатори утворюють міцели – сферичні агрегати молекул, що мають

гідрофільну зовнішню поверхню і гідрофобний внутрішній простір. Неполарні молекули сухого екстракту (наприклад, ліпіди, ефірні олії) можуть розчинятися в гідрофобному ядрі міцели, тоді як міцела в цілому добре розчиняється у воді.

Найчастіше використовувані солюбілізатори це поверхнево-активні речовини (ПАР). Вони мають як гідрофільну, так і гідрофобну частину молекули (твіні, спани, лецитин). Молекули з порожнистою структурою, циклодекстрини які можуть включатися молекули сухого екстракту. Полімерні молекули з гідрофільними і гідрофобними ділянками.

Збільшення розчинності: Покращує біодоступність компонентів сухого екстракту.

Стабілізація: Захищає нестабільні компоненти екстракту від окислення та розкладання.

Маскування неприємного смаку і запаху: Деякі солюбілізатори можуть покращувати органолептичні властивості готового продукту.

Модифікація вивільнення активних речовин: Дозволяє контролювати швидкість і місце вивільнення активних компонентів в організмі.

При виборі солюбілізатора необхідно враховувати деякі фактори: тип сухого екстракту: Хімічний склад екстракту визначає вибір оптимального солюбілізатора. Розчинник: Солюбілізатор повинен бути сумісний з основним розчинником формули. Бажаний ефект: Мета застосування солюбілізатора (збільшення розчинності, стабілізація, маскування смаку) впливає на вибір конкретної речовини. Безпека: Солюбілізатор повинен бути безпечним для здоров'я людини.

Застосування солюбілізаторів є ефективним методом для підвищення розчинності сухого екстракту і покращення його біодоступності. Вибір оптимального солюбілізатора вимагає індивідуального підходу з урахуванням специфіки кожного конкретного випадку.

Для дослідження в роботі були використані солюбілізатори: полівінілпіролідон Kollidon 25 розчинний, полімер матричний, що складається з поліетиленгліколя 6000, вінілкапролактаму і вінілацетату Soluplus, синтетичний сополімер етиленоксиду і пропіленоксиду (полоксамер) Kolliphor P 188.

З даних літератури розчинний полі доп. здатний покращувати розчинність АФІ у воді за рахунок утворення комплексів і солюбілізації розчинних у воді.

Полоксамер Kolliphor P 188 синтетичний сополімер етиленоксиду і пропіленоксиду застосовується у фармацевтичній технології в якості емульгатора і солюбілізатора як зволожуючий агент. Kolliphor P 188 рекомендується для поліпшення розчинності малорозчинних активних субстанцій в твердих лікарських формах перорального застосування.

Soluplus є матричним полімером, що складається з поліетиленгліколя 6000, вінілпролактаму і вінілацетатау. Рекомендований для солюбілізації важко розчинних активних фармацевтичних інгредієнтів і використовується для екструзії гарячого розплаву.

Розчинивши сухий екстракт і солюбілізатори у фосфатному буфері рН 7,5 перемішуванням на магнітній мішалці впродовж 1, 6 і 12 годин, отримали розчини в різних співвідношеннях.

Результати експерименту впливу солюбілізаторів на розчинність СЕІЛ у фосфатному буфері з рН 7,5 приведені на рисунках 3.3 - 3.5. Зважаючи на можливість протікання процесу солюбілізації в часі, концентрацію АФІ, що розчинилося, визначали через певні проміжки в часі : 1 година, 6 годин і 12 годин від початку досліджу.

Видно, що Kolliphor P 188 і Kollidon 25, практично не впливають на розчинність екстракту на початку експерименту. Найбільшу активність ці речовини показали при співвідношенні СЕІЛ : солюбілізатора що дорівнює 1: 15. Впродовж 12 годин з початку експерименту спостерігалось незначне підвищення розчинності.

Soluplus має вищу солюбілізуючу здатність. Через 1 год розчинність екстракту збільшилася до $119,31 \pm 3,2\%$ і досягла $166,4 \pm 3,7\%$ впродовж 12 годин при співвідношенні СЕІЛ : солюбілізатора рівному 1: 2,5. При максимальному співвідношенні СЕІЛ : солюбілізатора рівному 1: 15 цих цифр склали $252,41 \pm 2,5\%$ і $331,2 \pm 4,0\%$ відповідно.

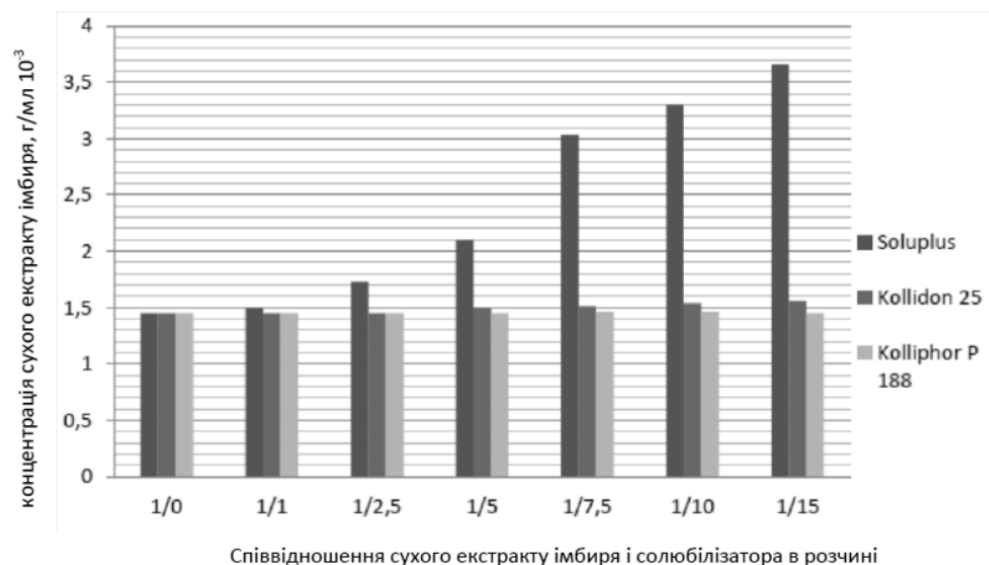


Рис. 3.3 Залежність розчинності СЕІЛ у фосфатному буфері з рН 7,5 від кількості солюбілізаторів при розчиненні впродовж 1 години.

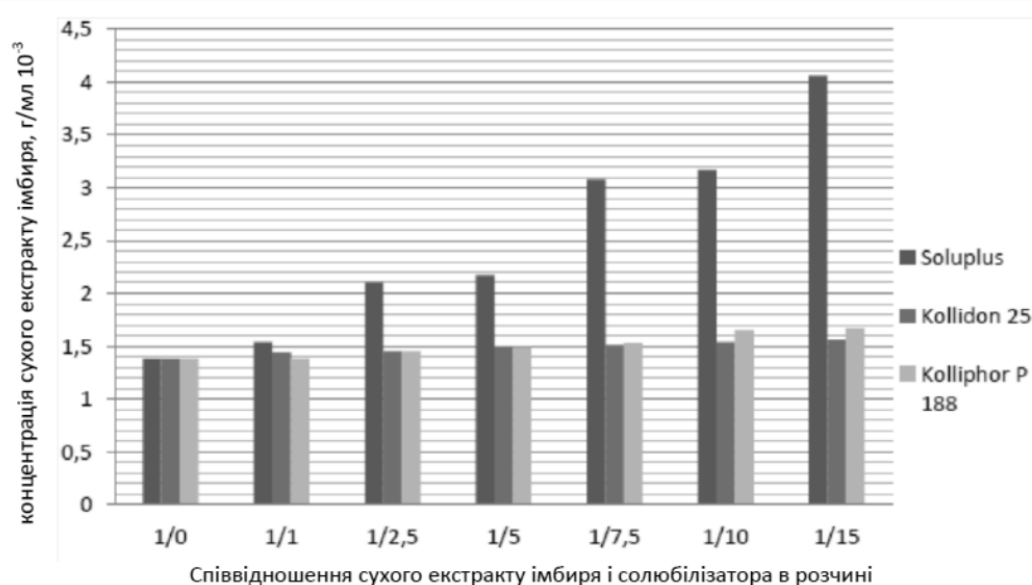


Рис. 3.4 Залежність розчинності СЕІЛ у фосфатному буфері з рН 7,5 від кількості солюбілізаторів при розчиненні впродовж 6 годин.

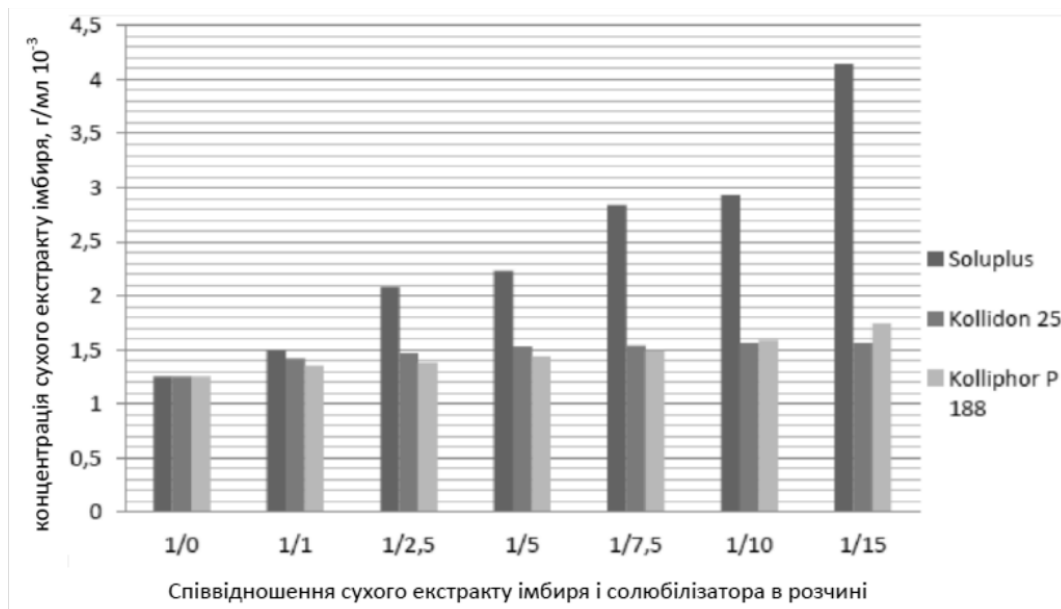


Рис. 3.5 Залежність розчинності СЕІЛ у фосфатному буфері з рН 7,5 від кількості солюбілізаторів при розчиненні впродовж 12 годин.

Діаграми розчинності СЕІЛ у присутності вивчених допоміжних речовин носили однаковий характер, що видно з цих рисунків 3.6 - 3.8. В усіх випадках розчинність зростала у міру збільшення долі солюбілізатора і при збільшенні тривалості перемішування розчину. Останнє демонструють діаграми, представлена на рисунках 3.6 - 3.8.

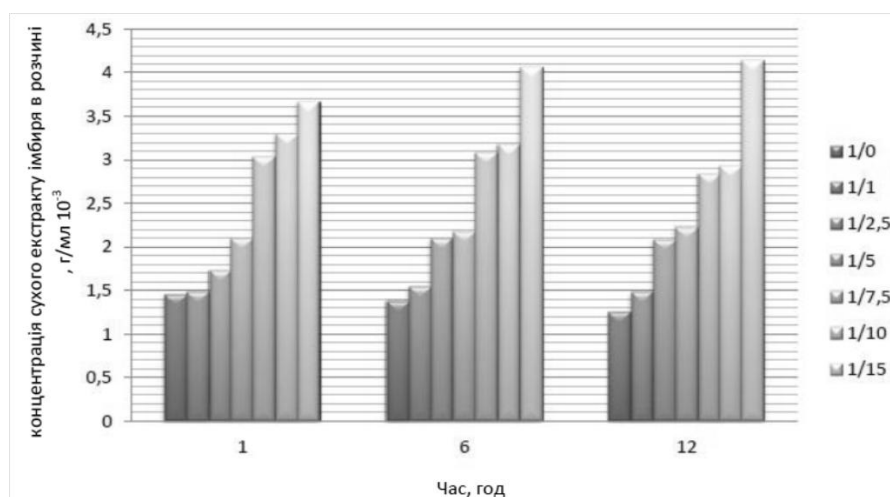


Рис. 3.6 Залежність розчинності сухого екстракту імбиру при різних співвідношеннях сухого екстракту і солюбілізатора Soluplus в розчині від часу

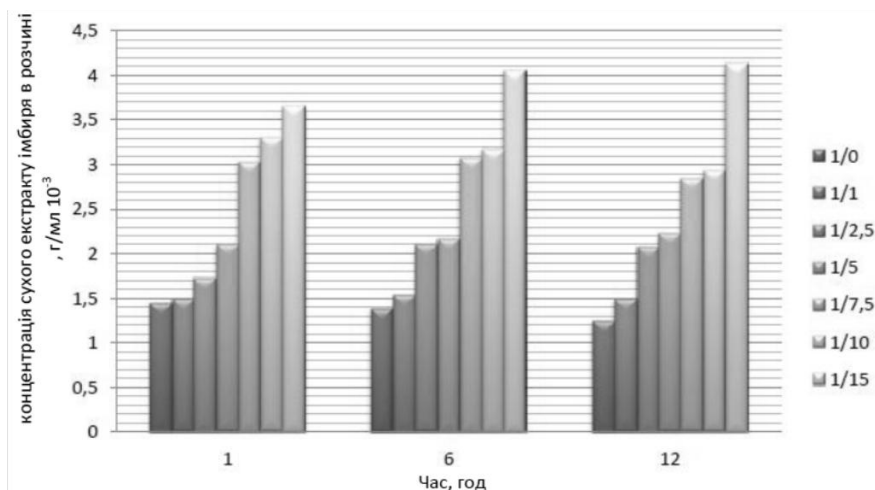


Рис. 3.7 Залежність розчинності сухого екстракту імбиру при різних співвідношеннях сухого екстракту і солубілізатора Kollidon 25 в розчині від часу.

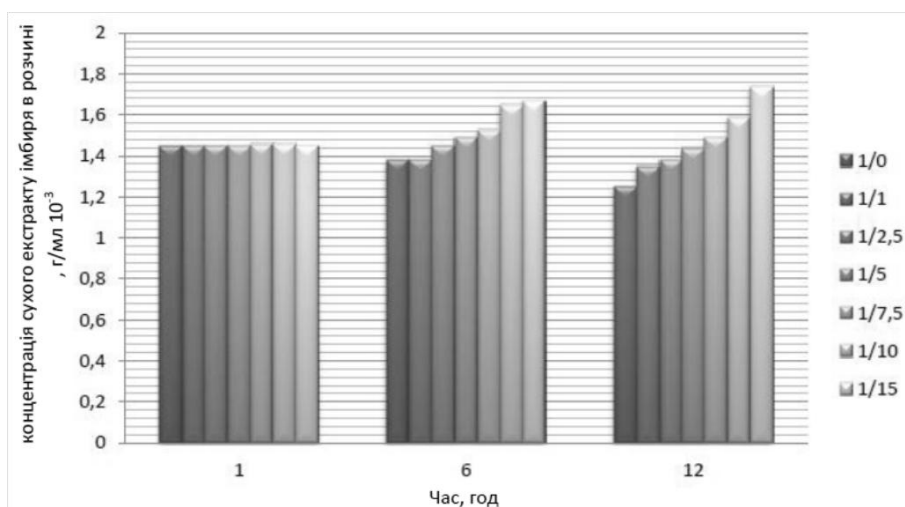


Рис. 3.8 Залежність розчинності сухого екстракту імбиру при різних співвідношеннях сухого екстракту і солубілізатора Kolliphor P 188 в розчині від часу.

На підставі отриманих результатів найбільш перспективним для подальших досліджень по розробці лікарської форми СЕІЛ слід рахувати Soluplus, оскільки у ряді вивчених допоміжних речовин його солубілізуюча здатність вище при найменшому масовому співвідношенні сухого екстракту імбиру лікарської і допоміжної речовини.

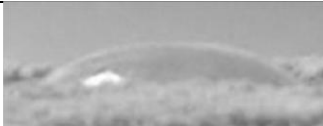
3.4. Розробка складу і технології капсул з сухим екстрактом імбиру лікарського.

Сухий екстракт імбиру має незадовільні технологічні характеристики, в зв'язку цим для отримання капсул необхідно заздалегідь провести гранулювання сухого екстракту імбиру лікарського.

На початку дослідження вивчали можливість застосовувати ряд зволожуючих розчинів. Було розглянуто можливість застосування в якості зволожуючого агента воду очищену, 1% водного розчин Lycatab C, 1% водний розчин Kollidon 30, спирт етиловий 95 %. В якості критерію прийнятності визначали здатність до змочування суміші для гранулювання, зовнішній вигляд гранул ятів та фракційний склад (таблиця. 3.4). Дослідження проводили з сумішшю сухого екстракту і солюбілізатора 2:1.

Таблиця 3.3

Змочуваність суміші різноманітними зволожувачами.

Зволожувач	Зображення	Крайовий кут змочування
Вода очищена		$88 \pm 3,8$
Водний розчин Lycatab C 1%		$115 \pm 5,3$
Kollidon 30 водний розчин 1%		$91 \pm 4,2$
Етанол 95,0%		$36 \pm 2,8$

Кут змочування порошку субстанції СЕІЛ різними зволожувачами визна-

чали через 3 секунди після контакту краплі рідини з поверхнею порошку, оскільки потім краплі розтікалися. Етанол 95% змочує порошок дуже досить швидко і повно.

Усі суміші піддавали вологій грануляції. Зволожувача для проведення грануляції потрібно від 1 до 8 %.

Процес проводили з використанням настільного змішувача гранулятора німецької форми Glatt. Для підвищення однорідності одержані гранули піддавали калібруванню на ситі з розміром отворів 1,25 мм. Гранули сушили в сушарній шафі при температурі не вище $45 \pm 5^\circ\text{C}$. Кількість зволожувача визначали експериментально % від загальної маси суміші лікарських і допоміжних речовин.

Наступним етапом роботи було визначення складу гранул ятів враховуючи розчинність імбиру лікарського екстракту сухого. До складу модельних зразків вводили вологопоглиначі. Склад 1 без використання солубілізатора використовували для порівняння зі зразками з солубілізатором. Склади модельних зразків приведені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Склади гранулятів.

склад	CEIL	Зволожувач	Soluplus	Syloid 244 P
1	200	Вода очищена	-	10
2	200	Вода очищена	100	10
3	200	етанол 95%	100	10

Вивчали технологічні характеристики гранулятів, вони представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Технологічні характеристики складів 1-3.

Показник	Результат визначення		
	Склад 1	Склад 2	Склад 3
Насипна щільність до усадки, г/см^3	$0,38 \pm 2,5\%$	$0,36 \pm 2,9\%$	$0,29 \pm 2,0\%$

Насипна щільність після усадки, г/см ³	0,49±2,3%	0,46±2,7%	0,31±2,2%
Плинність, г/с	3,7±2,4%	4,5±3,3%	2,6±1,9%
Кут природного укосу, °	30,7±2,9%	30±3,5%	34±2,8%
Коефіцієнт стискування	2,57	2,25	3
Пресуємість, г/мм	0,085	0,077	0,063
Індекс Carr, %	14,29	15,22	
Коефіцієнт Hausner	1,17	1,18	1,19

З результатів дослідження видно що всі склади мають задовільні технологічні характеристики, всі склади мають сипучість, кут природного укосу складає більше 30°.

Потім отриманими гранулятами наповнювали капсули.

На підставі проведених експериментальних результатів був розроблений склад капсул з дозуванням СЕІЛ 200 мг.

Технологічна схема одержання капсул капсул СЕІЛ представлена на рисунку 3.10

Санітарна підготовка виробництва

Підготовка сировини

Отримання маси для капсулювання

Наповнення твердих желатинових капсул

Фасовка і упаковка

Згідно з вимогами ДФУ «Капсул» розроблену лікарську форму СЕІЛ стандартизували за показниками: опис, достовірність, кількісне визначення, однорідність маси, розпадання, розчинення, мікробіологічна чистота.

В процесі зберігання можливі безповоротні хімічні, фізичні, мікробіологічні зміни препарату, які можуть привести до зниження вмісту діючої речовини, появи токсичних продуктів розкладання, зміни фізичних і хімічних властивостей лікарських речовин.

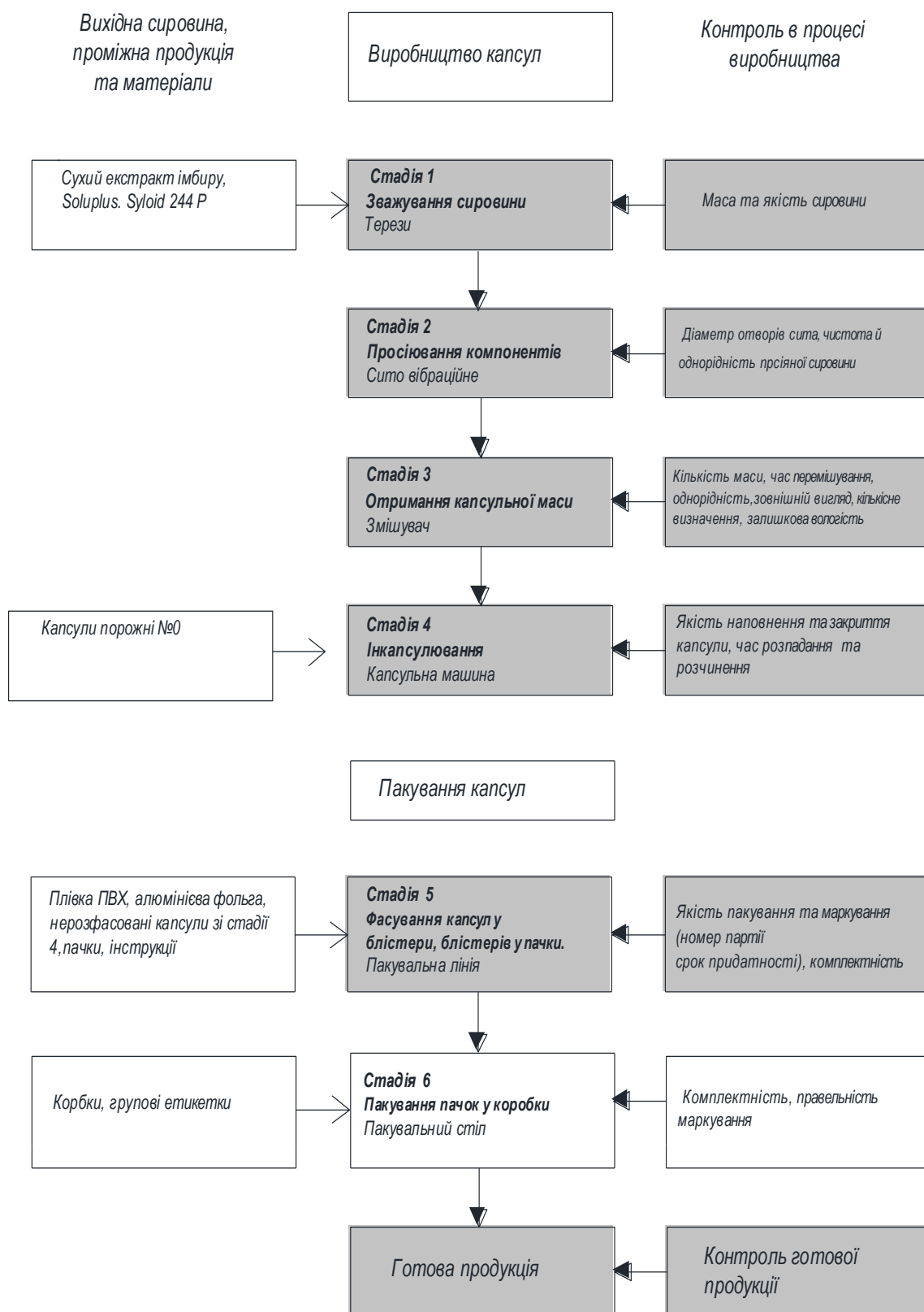


Рис. 3.10 Технологічна схема виробництва капсул

Для попередньої оцінки стабільності розробленої лікарської форми СЕІЛ застосовували метод «прискореного старіння», заснований на прискоренні фізико-хімічних процесів, що протікають в лікарських речовинах, при підвищеній температурі. Зразки капсул СЕІЛ зберігали у банках пластикових з кришками, що нагвинчувалися, в термостаті при температурі $60 \pm 2^\circ\text{C}$. Відповідно до загальної фармакопейної статті експеримент проводили впродовж 45 діб, аналізуючи за усіма показниками якості, приведеними в НД на лікарську форму, кожні 7,5 діб. Дослідження проводили на трьох серіях лікарського препарату, отриманих з різних партій субстанцій. З представлених даних слідує, капсули СЕІЛ залишаються стабільними впродовж 45 діб при температурі 60°C , тобто терміну, еквівалентного трьом рокам в природних умовах. Впродовж цього часу показники якості зразків, що вивчаються, знаходяться в межах норм допустимих відхилень.

Оскільки метод «прискореного зберігання» дає попередню оцінку термінів придатності препарату, для остаточного визначення термінів зберігання потрібне вивчення стабільності розробленого препарату в природних умовах. Нині зразки препарату закладені на зберігання при кімнатній температурі для аналізу. Вивчення триває.

Висновки до розділу 3

Вивчена розчинність АФІ в різноманітних розчинниках.

Проаналізовані технологічні характеристики субстанції сухого екстракту імбиру.

Проведені дослідження показали, що найбільш значущо збільшує розчинність СЕІЛ сополімер Soluplus: при співвідношенні екстракту і солюбілізатора 1 до 2, Таким чином, введення до складу лікарських форм цього солюбілізатора поліпшить їх біофармацевтичні характеристики.

Оптимальною технологією отримання суміші для капсулювання є змішування грануляту СЕІЛ з субстанціями солюбілізатора і антифрикційної речовини, ця суміш має задовільні технологічні характеристики.

ВИСНОВКИ:

1. Проаналізовано літературні джерела за результатами якого проведений підбір допоміжних речовин для отримань капсул, що містять сухий екстракт імбиру лікарського.
2. Вивчені характеристики імбиру лікарського екстракту сухого. Обґрунтовано необхідність використання вологої грануляції для отримання маси для інкапсулювання.
3. Розроблений склад і технологія отримання капсул. До складу ЛФ введений солюбілізатор, який сприяє повному вивільненню БАР екстракту.
4. Відповідно до сучасних вимог визначені показники якості і встановлені їх норми для отриманих лікарських форм сухого екстракту імбиру лікарського.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Скакун М. П., Посохова К. А. Основи фармакології з рецептурою : базовий підруч. для студентів ВНЗ . 4-те вид., стереотип. Тернопіль : ТДМУ. 2014. с. 24–28.
2. Пероральні лікарські форми з модифікованим вивільненням / А. А. Лісовський та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 3. С. 36–41.
3. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у промисловому виробництві таблетованих лікарських препаратів : зб. наук ст. / за ред. А. М. Гой. Київ : Вид–во КНУТД, 2019. Вип. XV. 215 с.
4. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків : нац. підруч. для студентів фармацевт. ф-тів ВМНЗ III–IV рівнів акредитації. 4-те, вид. випр. та допов. Вінниця : Нова Книга, 2017. 485 с.
5. Смойловська Г. П., Хортецька Т. В., Малюгіна О. О. Фармацевтична технологія : навч. посіб. для ВНЗ. Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. С. 51–65.
6. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / І. М. Перцев ін.; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
7. Дослідження асортименту допоміжних речовин у процесі фармацевтичної розробки твердих лікарських форм / М. Кубенко та ін. *Наукові розробки молоді на сучасному етапі* : тези доп. XVIII Всеукр. наук. конф. молодих вчених та студентів, Київ, 18-19 квіт. 2019 р. Київ : КНУТД, 2019. Т. 1: Сучасні матеріали і технології виробництва виробів широкого вжитку та спеціального призначення. С. 55.
8. Evaluation of Zingiber officinale and Curcuma longa rhizome as a crude drug from their ethanolic extract / S. P. Kumar et al. *P.G. Department of Applied Chemistry, Samrat Ashok Technological Institute, Vidisha (M.P.), India*. 2013. № 4 (12). P. 74-76.
9. Ginger root extract powder standardized 5% gingerols. URL: <http://herbstoreusa.com/ginger-root-extract-2270g.html> (Date of access: 18.09.2024).

10. Ginger root side effects. URL: <http://lifestyle.iloveindia.com/lounge/ginger-root-side-effects-11949.html> (Date of access: 18.09.2024).
11. Ginger supplement root extract health benefit, side effect, dosage, medicinal uses for nausea, osteoarthritis. URL: <http://www.raysahelian.com/ginger.html>. (Date of access: 20.10.2024).
12. Soluplus. Technical information. BASF. URL: <https://pharma.basf.com/files/one-page-promotions/soluplus-better-solubility-bioavailability-wet-granulation.pdf> (Date of access: 18.09.2024).
13. Kolliphor. Grades. Technical information. BASF. URL: <https://pharma.basf.com/product-families/kolliphor> (Date of access: 18.09.2024).
14. Terpenoids from *Zingiber officinale* (Ginger) induce apoptosis in endometrial cancer cells through the activation of p53 / Y. Liu et al. *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7(12). P. e53178. DOI: 10.1371/journal.pone.0053178. (Date of access: 20.10.2024).
15. *Zingiber officinale* mitigates brain damage and improves memory impairment in focal cerebral ischemic rat / J. Wattanathorn et al. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011. Vol. 3(11). P. 378. DOI: 10.1155/2011/429505. (Date of access: 20.10.2024).
16. Aurora pharma. URL: http://aurorapharma.com/ru/products_catalogue/excipients/disintegrants/explotab_viva_star.htm (Date of access: 20.10.2024).
17. Evaluation of the activity of crude alkaloids extracts of *Zingiber officinale* Roscoe., *Thymus vulgaris* L. and *Acacia arabica* L. as coagulant agent in lab mice / A. W. Raaof et al. *Biomedicine and Biotechnology*. 2013. Vol. 2. P. 11-16.
18. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 1-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 356-1014 с.
19. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724-876 с.
20. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтич-

ний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 856-950 с.

21. Грига І. В. Фітотерапія: навч. посіб. для студентів вищих мед. та фармацевт. закладів України IV рівня акредитації. Ужгород : Ліра, 2008. 487 с.

22. Велика енциклопедія народної медицини /уклад. І. Алексєєв, А. Діброва. Донецьк : ТОВ «Глорія Трейд», 2011. 704с.

23. Ковальов В. М., Павлій О. І., Ісакова Т. І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / За ред. проф. В. М. Ковальова. Харків : Прапор; вид-во НФаУ, 2000. 704 с.

24. Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин : матеріали V Міжнар. Наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 23-25 листопада 2022 р. Харків: НФаУ, 2022. 130 с.

25. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines Health Care. 9th ed. Strasbourg, 2017.5761 p.

26. Лікарські засоби рослинного походження у клінічній практиці і народній медицині / Т. П. Гарник та ін. Житомир, 2017. 500с.

27. Лікарські рослини і фітотерапія (фітотерапевтична рецептура) : навч. посіб. /Л. В. Бензель та ін. Київ : ВСВ «Медицина», 2010. 400 с.

28. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/>(дата звернення: 30.11.2024).

29. Ліцензія на виробництво лікарських засобів (промислового). URL: <https://guide.diia.gov.ua/view/vydacha-litsenzii-na-pravo-provadžhennia-hospodarskoi-diialnosti-z-vyrobnyststva-likarskykh-zasobiv-promyslovoho-95d71ca1-11ce-4950-ade7-5a54d3f58982> (дата звернення: 30.11.2024).

30. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ–Н МОЗУ 42–4.0:2020 / М. Ляпунок та ін. Київ : МОЗ України, 2020. 338 с.

31. Остапенко А. А., Мовчанюк О. М. Допоміжні хімічні речовини : навч. посіб. для студентів спец. 161 «Хімічні технології та інженерія». Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2022. 113 с.

32. Про лікарські засоби : Закон України від 28.07.2022 р. № 2469–IX. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/246920> (дата звернення: 09.01.2024).
33. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Новий Світ–200, 2018. 526 с.
34. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Оригінал, 2016. 632 с.
35. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали IV Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Харків, 14–15 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. 248 с.
36. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев ; ред.-упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид., допов. Київ : МОРІОН, 2016. 1952 с.
37. Фармацевтична опіка пацієнтів при симптоматичному лікуванні кашлю : метод. рек. / К. О. Зупанець та ін. Харків : Золоті сторінки, 2021. 52 с.
38. Хімія природних сполук : матеріали VI Всеукр. наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27–28 жовт. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. 205 с.
39. Про лікарські засоби : Закон України від 28.07.2022 р. № 2469–IX. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20> (дата звернення: 30.11.2024).
40. Сучасна фітотерапія: навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. НФаУ. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 579 с.
41. Мустафін О. Імбир. Гроші, казки і кохання. URL: https://espreso.tv/article/2020/04/08/imbyr_groshi_kazky_i_kokhannya

ДОДАТКИ